Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Décision de réévaluation RVD2011-01

Tralkoxydime

(also available in English)

Le 31 janvier 2011

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0991 (imprimée)
1925-1009 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-28/2011-1F (publication imprimée)
H113-28/2011-1F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2011

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Décision de réévaluation concernant le tralkoxydime 1
Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre sa décision de réévaluation? 1
Qu'est-ce que le tralkoxydime? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 5
Considérations relatives à la valeur 6
Mesures de réduction des risques 6
Quels renseignements scientifiques supplémentaires sont requis? 7
Autres renseignements 7
Annexe I Modifications à l'étiquette des produits à usage commercial contenant du tralkoxydime 9
Annexe II Commentaires et réponses 11
Tableau 1 Résumé de la comparaison entre les études d'absorption cutanée in vitro et in vivo pour le tralkoxydime 13
Références 19

Décision de réévaluation concernant le tralkoxydime

Après réévaluation de l'herbicide tralkoxydime, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada autorise, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements, le maintien de l'homologation des produits contenant du tralkoxydime à des fins de vente et d'utilisation au Canada.

Une évaluation des données scientifiques disponibles a révélé que les produits contenant du tralkoxydime ont de la valeur pour l'industrie alimentaire et l'industrie de la production des cultures et ne posent pas de risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement. Le maintien de l'homologation des utilisations du tralkoxydime sur les cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine ou animale est conditionnel à l'ajout des nouvelles mesures de réduction des risques sur l'étiquette de tous les produits contenant cet herbicide. L'ARLA n'exige pas d'autres données pour l'instant.

Dans le cadre de son programme de réévaluation des pesticides, l'ARLA évalue les risques potentiels que peuvent présenter les produits antiparasitaires ainsi que leur valeur afin de s'assurer qu'ils soient conformes aux normes en vigueur établies dans le but de protéger la santé humaine et l'environnement. La directive d'homologation DIR2001-03, *Programme de réévaluation de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire*, décrit en détail les activités de réévaluation et la structure du programme. La réévaluation se fonde sur les données fournies par les titulaires, sur des rapports scientifiques publiés, sur des renseignements émanant d'autres organismes de réglementation et sur tous les autres renseignements pertinents disponibles.

La démarche réglementaire adoptée pour la réévaluation du tralkoxydime a d'abord été présentée dans le document de consultation[1] PRVD2009-08, *Tralkoxydime* (publiée le 26 juin 2009). La présente décision de réévaluation[2] décrit cette étape du processus de réglementation de l'ARLA qui concerne la réévaluation du tralkoxydime, résume la décision prise par l'ARLA et ses motifs, et présente à l'annexe II un sommaire des commentaires reçus durant le processus de consultation ainsi que la réponse de l'ARLA à ces commentaires. Cette décision est donc conforme au projet de décision de réévaluation présenté dans le PRVD2009-08, *Tralkoxydime*. L'ARLA informera les titulaires des produits contenant du tralkoxydime des mesures à prendre pour se conformer à la décision en fonction des exigences spécifiques touchant l'homologation de leurs produits, ainsi que des options réglementaires à leur disposition.

Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre sa décision de réévaluation?

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est d'éviter que l'utilisation de produits antiparasitaires n'expose les personnes ou l'environnement à des risques inacceptables. Les risques pour la santé ou l'environnement sont considérés comme acceptables s'il existe une certitude raisonnable que l'utilisation du produit donné et l'exposition à celui-ci ne causeront

---

1 « Énoncé de consultation » conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Énoncé de décision » conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

aucun tort à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement, si les conditions d'homologation fixées ou proposées[3] sont respectées. La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige aussi que les produits aient une valeur[4] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Les conditions de l'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette du produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques rigoureuses et modernes. Ces méthodes consistent notamment à examiner les caractéristiques uniques de sous-populations sensibles chez les humains (par exemple, les enfants) et chez les organismes présents dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants environnementaux). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Qu'est-ce que le tralkoxydime?

Le tralkoxydime est un herbicide systémique sélectif. Il est homologué pour une utilisation en postlevée sur les cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine ou animale. Le tralkoxydime peut être utilisé pour lutter contre un grand nombre de mauvaises herbes. Il doit être appliqué une seule fois par an à une dose de 200 grammes (g) de matière active par hectare (m.a./ha) au moyen d'un équipement au sol et par pulvérisation aérienne.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations homologuées du tralkoxydime peuvent-elles affecter la santé humaine?

Des mesures additionnelles de réduction des risques doivent être ajoutées sur l'étiquette des produits contenant du tralkoxydime. Il est peu probable que le tralkoxydime nuise à la santé humaine s'il est utilisé conformément au mode d'emploi révisé figurant sur l'étiquette.

L'alimentation (aliments et eau) ainsi que la manipulation ou l'application du produit peuvent entraîner des risques d'exposition au tralkoxydime. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, l'ARLA examine deux facteurs clés : la dose n'ayant aucun effet sur la santé des animaux soumis aux essais et la dose à laquelle les gens pourraient être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les populations humaines les plus

---

3 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires.*

4 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

sensibles (par exemple, les enfants et les femmes qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme admissibles à l'homologation.

Les études toxicologiques effectuées sur des animaux de laboratoire décrivent tous les effets sur la santé pouvant résulter de l'exposition à diverses doses d'un produit chimique donné et déterminent à quelle dose aucun effet n'est observé. Les effets constatés chez les animaux se produisent à des doses plus de 100 fois supérieures (et souvent beaucoup plus) aux doses auxquelles les humains sont normalement exposés lorsque les produits contenant du tralkoxydime sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Le tralkoxydime a montré une toxicité aiguë faible à modérée chez les rats et les souris exposés au produit par voie orale. Il est légèrement irritant pour les yeux et la peau chez les lapins, mais ne constitue pas un sensibilisant cutané potentiel chez les cobayes. On devrait toujours retrouver la mise en garde suivante sur l'étiquette du produit technique : « Attention. Poison. Irritant pour les yeux et la peau ».

On a observé chez les rats des signes d'oncogénicité se traduisant par des tumeurs bénignes des cellules de Leydig dans le cas des mâles et par des adénocarcinomes utérins dans le cas des femelles. On a remarqué chez les hamsters femelles des tumeurs ovariennes et au foie bénignes. On n'a relevé aucune augmentation du nombre de tumeurs rattachée au traitement chez les hamsters mâles. Le tralkoxydime n'est pas génotoxique et n'a aucun effet neurotoxique. Il a eu des effets tératogéniques à une dose qui s'est révélée gravement toxique pour les mères chez les lapins et les rats. Pour toutes les espèces ayant fait l'objet d'essais, le principal organe cible est le foie. À des doses plus élevées, le tralkoxydime semble également cibler les organes endocriniens. Lorsque le tralkoxydime a été administré à des femelles gravides, des effets sur le fœtus en développement ont été observés à des concentrations qui étaient toxiques pour les mères, ce qui indique que le fœtus n'est pas plus sensible au tralkoxydime que l'animal adulte.

L'évaluation du risque permet de prévenir de tels effets en faisant en sorte que le niveau d'exposition humaine soit bien inférieur à la plus petite dose à laquelle ces effets se produisent chez les animaux.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques par le régime alimentaire liés aux aliments et à l'eau potable ne sont pas préoccupants.

La dose de référence détermine la dose à laquelle une personne peut être exposée au cours d'une seule journée (exposition aiguë) ou pendant toute sa vie (exposition chronique) sans qu'il y ait d'effets sur sa santé. En général, l'exposition alimentaire provenant de la consommation d'eau et d'aliments est acceptable si elle est inférieure à 100 % de la dose aiguë de référence ou de la dose chronique de référence (dose journalière admissible). La dose journalière admissible est une estimation du degré d'exposition quotidienne à des résidus de pesticides que l'on estime n'avoir aucun effet nocif important sur la santé, au cours d'une vie entière.

On a estimé l'exposition humaine au tralkoxydime à partir de la concentration de résidus présents dans les aliments et l'eau potable en tenant compte des sous-populations les plus exposées (par exemple, les nourrissons de moins d'un an et les enfants d'un à deux ans). Cette exposition globale (exposition au tralkoxydime dans les aliments et l'eau potable) représente moins de 2 % de la dose aiguë de référence et moins de 1 % de la dose chronique de référence.

Le risque de cancer pour la durée de la vie, qui se chiffre à $3{,}2 \times 10^{-7}$, est considéré acceptable. On juge qu'un risque de cancer pour la durée de la vie inférieur à 1×10^{-6} est acceptable pour l'ensemble de la population lorsque l'exposition est attribuable à des résidus de pesticides dans ou sur les aliments et touche des personnes exposées de manière accidentelle. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont les risques possibles de cancer liés aux pesticides sont évalués, se reporter au document de principes SPN2000-01, *Cadre décisionnel pour l'évaluation et la gestion des risques à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire*.

La *Loi sur les produits antiparasitaires* interdit la vente d'aliments qui contiennent des concentrations résiduelles de pesticides supérieures à la limite maximale de résidus (LMR). Les LMR pour les pesticides sont fixées au terme de l'évaluation des données scientifiques requises en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires*. Chaque LMR correspond à la concentration maximale d'un pesticide, en partie par million (ppm), permise dans ou sur certains aliments. Les aliments contenant des résidus d'un pesticide en quantité ne dépassant pas la LMR fixée ne posent pas de risque inacceptable pour la santé.

Des LMR de tralkoxydime sont actuellement fixées pour le blé, l'orge et les aliments transformés issus de ces denrées. Lorsqu'aucune LMR précise n'a été fixée, une LMR par défaut de 0,1 ppm s'applique, ce qui signifie que la concentration de résidus du pesticide en question dans un produit destiné à la consommation humaine ne doit pas dépasser 0,1 ppm. Les LMR actuelles pour le tralkoxydime sont présentées dans le volet de l'évaluation scientifique du PRVD2009-08, *Tralkoxydime* .

Risques liés à l'exposition en milieu résidentiel ou en milieu autre que professionnel

Les risques résultant d'une exposition autre que professionnelle ne sont pas préoccupants.

Le tralkoxydime n'est pas homologué pour usage en milieu résidentiel. Par conséquent, les risques potentiels en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels sont inexistants.

Risques professionnels liés à la manipulation du tralkoxydime

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants.

Les résultats de l'évaluation du risque de cancer et des autres risques liés aux activités de mélange, de chargement et d'application selon les utilisations figurant sur l'étiquette des produits contenant du tralkoxydime ne sont pas préoccupants. Aucun équipement de protection individuelle autre que ce qui est actuellement inscrit sur l'étiquette n'est nécessaire.

Les risques après le traitement ne sont pas préoccupants pour les travailleurs.

Le risque de cancer et les autres risques pour les travailleurs qui pénètrent dans les sites traités au tralkoxydime ne sont pas préoccupants. Un délai de sécurité après le traitement de 12 heures est proposé pour toutes les utilisations.

Considérations relatives à l'environnement

Que se passe-t-il lorsque du tralkoxydime pénètre dans l'environnement?

Le tralkoxydime présente un risque potentiel pour les végétaux terrestres; par conséquent, des mesures additionnelles de réduction des risques s'imposent.

Lorsque le tralkoxydime est rejeté dans l'environnement, il se retrouve en partie dans le sol et l'eau. Toutefois, le produit chimique est rapidement dégradé par les microorganismes du sol et par réaction chimique dans l'eau. On ne s'attend donc pas à ce qu'il soit persistant dans l'environnement. Selon les données d'absorption, le tralkoxydime et certains de ses produits de transformation, étant mobiles, peuvent se déplacer librement dans le sol. Des expériences de lessivage dans une colonne de sol indiquent cependant que la mobilité du tralkoxydime dans le sol est restreinte. Sur le terrain, le tralkoxydime se dissipe rapidement et aucun résidu n'a été détecté dans le sol à plus de 10 centimètres de profondeur après 30 jours. Bien qu'il n'existe aucune donnée de surveillance confirmant la présence ou l'absence de concentrations de tralkoxydime dans les eaux souterraines, les données de modélisation indiquent que le pesticide n'atteint pas les eaux souterraines par lixiviation. Selon les données de laboratoire, de terrain et de modélisation, le tralkoxydime ne devrait pas poser de risque de contamination des eaux souterraines. Le ruissellement de l'eau sur la surface du sol peut également transporter les résidus dans les plans d'eau environnants, comme des étangs et des rivières. On n'a détecté aucune trace de tralkoxydime dans les eaux de surface. Cependant, les données canadiennes de surveillance des eaux relatives au tralkoxydime sont restreintes. On s'attend à ce que de nombreux produits de transformation du tralkoxydime se forment dans le sol et les systèmes aquatiques. Les principaux produits de transformation du tralkoxydime ne devraient pas être préoccupants pour les organismes aquatiques et terrestres.

On ne prévoit pas que le tralkoxydime pose des risques pour les mammifères et les oiseaux sauvages, les abeilles et les autres arthropodes, les poissons, les amphibiens, les invertébrés, les végétaux aquatiques ni les algues. Il constitue cependant un risque pour les espèces végétales terrestres sensibles qui pourraient être exposées au produit par dérive de pulvérisation. Afin de réduire les effets du tralkoxydime sur l'environnement, des zones tampons doivent être fixées et des mises en garde doivent figurer sur l'étiquette.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur du tralkoxydime?

Le tralkoxydime est utilisé pour lutter contre un large spectre de mauvaises herbes graminées dans les principales cultures de céréales.

Au Canada, le tralkoxydime fait partie des principaux herbicides (graminicides du groupe 1) utilisés dans les cultures de céréales depuis sa première homologation en 1992. Il s'agit du seul graminicide homologué pour utilisation dans les cultures de seigle céréalier vivace pendant l'année de l'établissement et dans les cultures de céréales contre-ensemencées de légumineuses fourragères comme la luzerne, le lotier corniculé, le sainfoin et le trèfle. Le tralkoxydime peut être mélangé en cuve à de nombreux herbicides contre les mauvaises herbes à feuilles larges afin d'élargir la gamme des mauvaises herbes qu'il supprime. En outre, on peut le mélanger en cuve à des insecticides pour lutter contre les insectes et les mauvaises herbes à l'aide d'un seul traitement. Le tralkoxydime réduit en partie les pertes économiques attribuables aux mauvaises herbes, que les estimations du début des années 1990 chiffraient à 368 millions de dollars pour l'orge, le blé et le seigle au Canada. Bien que le tralkoxydime contribue à atténuer le développement d'une résistance à d'autres groupes d'herbicides chez les mauvaises herbes, il faudra se pencher sur la gestion de la résistance, étant donné qu'on a déjà signalé trois espèces de mauvaises herbes à feuilles larges résistantes à ce graminicide, dont l'utilisation est fréquente et répandue au Canada.

Mesures de réduction des risques

L'étiquette apposée sur les produits antiparasitaires homologués comprend un mode d'emploi précis, indiquant notamment les mesures de réduction des risques assurant la protection de la santé humaine et de l'environnement. La loi exige le respect de ce mode d'emploi.

L'ARLA met en œuvre des mesures de réduction des risques pour aborder les risques potentiels identifiés dans cette évaluation. Ces mesures, qui s'ajoutent à celles déjà inscrites sur les étiquettes des produits contenant du tralkoxydime sur le marché, visent à mieux protéger la santé humaine et l'environnement. On demandera aux titulaires de modifier leurs étiquettes pour y indiquer ces mesures additionnelles. Les principales mesures additionnelles de réduction des risques qui sont requises sont indiquées ci-dessous.

Principales mesures additionnelles de réduction des risques

Santé humaine

- Ajout d'énoncés précisant le nombre maximal d'applications par année.
- Ajout d'un délai de sécurité pour protéger les travailleurs qui fréquentent les sites après le traitement.
- Mise à jour et uniformisation, entre les différentes étiquettes apposées sur les produits, des énoncés concernant l'équipement de protection individuelle.

Environnement

- Ajout de mises en garde afin de protéger les espèces végétales terrestres non ciblées et de réduire le ruissellement potentiel du tralkoxydime vers les habitats aquatiques voisins.
- Imposition de zones tampons pour protéger les habitats terrestres.

Quels renseignements scientifiques supplémentaires sont requis?

Aucune donnée supplémentaire n'a été exigée.

Autres renseignements

Les données d'essai pertinentes sur lesquelles s'appuie cette décision peuvent être consultées, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa. Pour de plus amples renseignements, communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire par téléphone (1-800-267-6315) ou par courrier électronique (pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca).

Toute personne peut déposer un avis d'opposition[5] concernant cette décision sur le tralkoxydime dans les 60 jours suivant la date de publication du présent document. Pour obtenir d'autres renseignements sur les raisons qui justifient une opposition (raisons qui doivent reposer sur des fondements scientifiques), veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada (rubrique Demander l'examen d'une décision; santecanada.gc.ca/arla) ou joindre le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA.

[5] Conformément au paragraphe 35(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires.*

Annexe I Modifications à l'étiquette des produits à usage commercial contenant du tralkoxydime

A) Modifications à l'étiquette concernant la santé humaine

LIMITES GÉNÉRALES

MISES EN GARDE

VÊTEMENTS ET ÉQUIPEMENT DE PROTECTION

- Les travailleurs doivent porter une combinaison au-dessus d'un vêtement à manches longues, un pantalon long et des gants résistant aux produits chimiques au cours du mélange et du chargement du pesticide, ainsi que durant le nettoyage, le réglage ou la réparation du pulvérisateur.
- Les préposés à l'application doivent porter un vêtement à manches longues et un pantalon long.

DÉLAI DE SÉCURITÉ

- Pour toutes les utilisations : **NE PAS** pénétrer ni laisser les travailleurs pénétrer dans le site traité avant la fin du délai de sécurité de 12 heures.

MODE D'EMPLOI

- Une seule application par saison est permise.

- Appliquer seulement si le risque de dérive vers des secteurs d'habitation ou d'activités humaines comme les maisons, les chalets, les écoles ou les aires récréatives est minime. Tenir compte de la vitesse du vent, de la direction du vent, des inversions de la température, de l'équipement d'application et des paramètres de fonctionnement du pulvérisateur.

B) Modifications à l'étiquette concernant l'environnement

Ajouter à la rubrique **DANGERS ENVIRONNEMENTAUX** :

> **TOXIQUE** pour les végétaux terrestres non ciblés. Respecter les zones tampons précisées à la rubrique **MODE D'EMPLOI**.

L'énoncé standard suivant sur le ruissellement doit figurer sur l'étiquette des produits :

> Afin de réduire le ruissellement à partir des sites traités vers les habitats aquatiques, NE PAS appliquer ce produit sur des terrains à pente modérée ou forte, sur un sol compact ou sur de l'argile.

NE PAS appliquer ce produit lorsqu'on prévoit des précipitations abondantes.

On peut réduire la contamination des habitats aquatiques résultant du ruissellement en incluant une bande de végétation entre le site traité et la limite du plan d'eau.

Ajouter à la rubrique **MODE D'EMPLOI** :

Application au moyen d'un pulvérisateur agricole : **NE PAS** appliquer par calme plat ni lorsque le vent souffle en rafales. **NE PAS** pulvériser des gouttelettes de taille inférieure au calibre moyen de la classification de l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE). La rampe de pulvérisation doit se trouver à 60 centimètres ou moins au-dessus de la culture ou du sol.

Pulvérisation aérienne : **NE PAS** appliquer par calme plat ni lorsque le vent souffle en rafales. **NE PAS** appliquer ce produit lorsque la vitesse du vent est supérieure à 16 kilomètres/heure à hauteur de vol au-dessus du site d'application. **NE PAS** appliquer en gouttelettes de pulvérisation de taille inférieure au calibre moyen de la classification de l'American Society of Agricultural Engineers (ASAE). Afin de réduire la dérive causée par les turbulences créées en bout d'aile de l'aéronef, la longueur occupée par les buses le long de la rampe de pulvérisation **NE DOIT PAS** dépasser 65 % de l'envergure des ailes ou du rotor.

Zones tampons :

Il est nécessaire que les zones tampons précisées dans le tableau ci-dessous séparent le point d'application directe du produit et la lisière de l'habitat terrestre sensible le plus proche (comme les prairies, les terres boisées, les brise-vent, les terres à bois, les haies, les zones riveraines et les terres arbustives).

Méthode d'application	**Zones tampons (en mètres) requises pour la protection des :**
	Habitats terrestres
Pulvérisateur agricole*	3
Pulvérisation aérienne (voilure fixe)	100
Pulvérisation aérienne (voilure tournante)	80

* Dans le cas de la pulvérisation agricole, il est possible de réduire les zones tampons au moyen d'écrans et de cônes de réduction de la dérive. Les pulvérisateurs dont la rampe de pulvérisation est équipée d'un écran sur toute sa longueur et qui s'étend jusqu'au couvert végétal permettent de réduire de 70 % la zone tampon figurant sur l'étiquette. L'utilisation d'une rampe de pulvérisation dont chaque buse est munie d'un écran conique fixé à une hauteur inférieure à 30 mètres du couvert végétal permet de réduire de 30 % la zone tampon figurant sur l'étiquette.

Lorsqu'on emploie un mélange en cuve, il faut prendre connaissance de l'étiquette des autres produits entrant dans le mélange, et respecter la zone tampon la plus vaste parmi celles exigées pour ces produits (restriction la plus sévère).

Annexe II Commentaires et réponses

L'ARLA a reçu des commentaires concernant le PRVD2009-08 de la part d'intervenants (titulaires, organisations non gouvernementales ayant un intérêt pour la santé humaine ou l'environnement, gouvernements provinciaux, utilisateurs du tralkoxydime, et grand public). Certains contenaient des données ou de l'information supplémentaire afin qu'elles soient examinées par l'ARLA. L'ARLA a compilé et résumé les commentaires reçus et y répond ci-dessous.

1. Commentaire au sujet de l'étude de toxicité par voie cutanée, sections 3.1 et 3.2.1 du PRVD

Une étude de 21 jours de toxicité par voie cutanée a été soumise à l'ARLA pour qu'elle soit examinée car on croyait que cette étude n'avait pas été examinée par l'ARLA avant la publication de la décision de réévaluation proposée.

Réponse de l'ARLA

L'étude de 21 jours de toxicité par voie cutanée a été menée avec des rats Wistar (numéro de document de l'ARLA 1581254) a été examinée par l'ARLA après la publication du projet de réévaluation de décision. Dans cette étude de toxicité par voie cutanée à doses répétées, le tralkoxydime a été appliqué sur la peau rasée de rats Wistar à des doses de 0, 10, 100 ou 1 000 mg/kg p.c./j. L'exposition au tralkoxydime par voie cutanée n'a eu aucun effet sur la mortalité, les signes cliniques de toxicité, la consommation alimentaire, le poids corporel, le gain de poids corporel, le poids des organes, ou la pathologie observable à l'œil nu ou par microscope. On a observé des signes d'irritation cutanée chez des animaux du groupe témoin et du groupe exposé au tralkoxydime. On n'a pas considéré ces signes comme des effets liés aux traitements. On a noté une diminution du nombre de globules blancs/leucocytes et de lymphocytes chez les rats mâles et femelles exposés au tralkoxydime en comparaison avec le groupe témoin. Chez les femelles ayant reçu des doses allant d'élevées à moyennes, on a noté une diminution du nombre de neutrophiles. Bien que l'on n'ait pas déterminé son poids, le thymus ne montrait pas de changements microscopiques indiquant une atteinte possible au système immunitaire par le tralkoxydime. Par conséquent, ces changements sont insuffisants pour appuyer une dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO). On a jugé cette étude acceptable aux fins de l'évaluation des risques et on a établi une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 1 000 mg/kg p.c./j, dont on a tenu compte dans la nouvelle réévaluation. L'examen de cette étude satisfait à l'exigence d'une étude de toxicité par voie cutanée à court terme. La liste de références a aussi été mise à jour pour refléter l'ajout de cette étude lors de la réévaluation.

L'acceptation de cette étude de 21 jours de toxicité par voie cutanée constitue un réexamen de l'évaluation des risques de la toxicité par voie cutanée à court et à long terme au tralkoxydime présentée dans le document PRVD2009-08. Précédemment, on avait utilisé une étude de toxicité sur le plan du développement chez le rat Wistar (numéros de document de l'ARLA 1223665, 1230099 et 1230100) pour évaluer les risques de toxicité par voie cutanée. La DSENO sur le plan du développement de 3 mg/kg p.c./j avait été choisie avec ossification réduite en l'absence de toxicité chez les mères signalée à la DMENO de 30 mg/kg p.c./j. On a employé une marge d'exposition (ME) cible de 100 tenant compte des facteurs d'incertitude ordinaires (10 fois dans

le cas de la variabilité intraspécifique et 10 fois dans celui de l'extrapolation interspécifique). Dans le document PRVD2009-08, on a choisi une absorption cutanée de 30 % d'après les études soumises à l'ARLA.

L'ARLA reconnaît que l'étude par voie cutanée est pertinente pour l'évaluation des risques de toxicité par voie cutanée de par la nature de la voie d'exposition. Cependant, on doit noter que le critère d'effet le plus préoccupant identifié lors d'un essai oral, la toxicité sur le plan du développement, n'a pas été évaluée par cette voie cutanée. Les données permettent de supposer que l'absorption cutanée devrait être considérablement moins élevée (c'est-à-dire moins de 2 %) que la valeur établie auparavant afin que l'étude par voie cutanée protège contre la toxicité possible sur le plan du développement dans le cadre de l'évaluation des risques. Comme l'ARLA a déterminé qu'aucun changement important de l'absorption cutanée n'est justifiée, l'évaluation précédente de la toxicité par voie cutanée à court et à moyen terme reste inchangée afin de protéger les populations de travailleurs, notamment les femmes enceintes et/ou les mères qui allaitent. Par conséquent, selon l'étude de la toxicité sur le plan du développement chez le rat employant une DSENO de 3 mg/kg p.c./j et une valeur cible de 100 pour la ME, l'ARLA juge que l'évaluation des risques de la toxicité par voie cutanée est suffisante pour assurer la protection des populations de travailleurs, y compris les femmes enceintes et les mères qui allaitent.

2. Commentaire au sujet de l'absorption cutanée, section 3.2.2 du PRVD

L'ARLA a choisi un facteur d'absorption cutanée de 30 % d'après une étude in vivo chez le rat (Prout, 1990). Le répondant affirmait dans le commentaire reçu que cette valeur estimative était trop élevée compte tenu de la quantité de tralkoxydime pouvant être absorbée d'après les résultats d'une étude in vitro chez le rat et chez l'humain. On a recommandé d'employer des valeurs de 0,49 % et de 0,88 % pour le concentré de fabrication et la dilution du produit sur le terrain.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA a examiné les études in vitro de l'absorption cutanée (chez l'humain et/ou chez le rat) soumises pendant la période de consultation (Davies, 2000a,b), ainsi qu'une étude in vitro de l'absorption cutanée chez l'humain disponible dans la base de données actuelle (Johnson, 2005).

Pour l'instant, l'ARLA juge que les données uniques des études in vitro chez les animaux et/ou l'humain sont insuffisantes pour déterminer le mode d'absorption cutanée d'un pesticide donné. Toutefois, ces données sont utiles lorsqu'on les combine avec d'autres renseignements fondés sur le poids de la preuve, comme les données in vivo faisant partie d'une démarche d'ensemble par pack triple.

Lors de la soumission de données in vitro, il est recommandé qu'elles fassent partie d'un pack triple contenant les données in vitro chez l'humain et chez les animaux, et les données in vivo chez les animaux (Accord de libre-échange nord-américain, 2008). Selon cette démarche d'ensemble, si une technique in vitro sur la peau d'un animal prédit bien l'absorption cutanée in vivo d'un composé donné chez cet animal, cette même technique employée in vitro chez l'humain est peut-être un bon indicateur des résultats d'absorption cutanée si l'on s'en sert pour extrapoler les résultats pour l'humain. En d'autres mots, quand les études faites en laboratoire

démontrent que le rapport de l'absorption cutanée in vitro et in vivo est proche de 1, il est probable que l'étude in vitro chez l'humain menée dans les mêmes conditions que l'essai chez l'animal donne de bons résultats pour l'absorption cutanée chez l'humain. L'utilité des données dépend nécessairement de la validité et de la possibilité d'application de l'expérience ainsi que de la qualité et de l'intégrité des données. On tiendra compte des « normes minimales » mentionnées dans l'exposé des principes (comme le régime d'égalité des doses et de la durée) avant l'acceptation de la démarche d'ensemble par pack triple.

On a tenu compte des études in vitro soumises ainsi que de l'étude in vivo (Prout, 1990) dans le cadre d'une démarche d'ensemble par pack triple. Comme le montre le tableau 1, l'étude in vitro chez le rat ne semble pas être un bon indicateur de l'absorption cutanée démontrée dans l'étude in vivo chez le rat. Cette situation est peut être attribuable aux différentes doses et formulations utilisées dans les études. Certains produits de formulations ont un effet sur la pénétration cutanée (Bronaugh et Franz, 1986).

Comme les études d'absorption cutanée in vitro soumises ne répondaient pas aux critères de la démarche d'ensemble par pack triple, il est impossible, pour l'instant, d'affiner la valeur de 30 % de l'étude in vivo chez le rat.

Tableau 1 Résumé de la comparaison entre les études d'absorption cutanée in vitro et in vivo pour le tralkoxydime

Étude	Dose (µg/cm²)	Véhicule	Durée de l'exposition (h)	% absorbé[a]
Rat in vivo				
Prout, 1990	10	Essai à blanc de la formulation (CTL : Y02140/061/001)	10, 24	15,7 % à 10 h 18,0 % à 24 h
	1			15,8 % à 10 h 15,3 % à 24 h
	0,1			29,7 % à 10 h 35,7 % à 24 h
Rat in vitro				
Davies, 2000a	5 330	Essai à blanc de la formulation (CTL : Y02140/096)	24	0,85 %
	57,3			49,9 %
Humain in vitro				
Davies, 2000b	5 330	Essai à blanc de la formulation (CTL : Y02140/096)	24	0,26 %
	57,3			3,28 %
Johnson, 2005	4 000	Essai à blanc de la formulation (CTL : Y02140/100)	8, 24	0,072 % à 8 h 0,12 % à 24 h
	20,1			0,97-1,93 % à 8 h[b] 1,62-2,09 % à 24 h[b]

CTL – Numéro de référence CTL de l'essai à blanc de la formulation

[a] Dans le cas de l'étude in vivo, il s'agit de la somme du sang, de la carcasse, de l'urine, des produits d'excrétion, de l'eau de rinçage des cages et du site de test de la peau. Dans le cas des études in vitro, il s'agit de la somme des quantités dans le liquide récepteur, des rubans (études chez l'humain) et de la quantité dans la peau ou l'épiderme.

[b] On signale différentes valeurs parce que cette dose a été utilisée avec et sans adjuvant.

3. Commentaire au sujet de la dose atteinte dans l'étude de plusieurs générations, annexe IIIA du PRVD

Il y avait un désaccord concernant les valeurs de la dose atteinte (en mg/kg p.c./j) dans l'étude de reproduction sur 3 générations chez le rat.

Réponse de l'ARLA

L'étude de reproduction sur 3 générations menée chez le rat Wistar (numéros de document de l'ARLA 1223655 et 1223674) avait été examinée précédemment par l'ARLA, qui l'avait accepté aux fins de l'évaluation des risques. Dans cette étude de reproduction sur plusieurs générations, on exposait des rats Wistar au tralkoxydime à des concentrations alimentaires de 0, 50, 200 ou 1 000 ppm. Au moment de l'examen de l'étude, l'ARLA avait utilisé des facteurs de conversion normalisés pour estimer la dose administrée en mg/kg p.c./j. Les données soumises récemment par la société Syngenta Crop Protection Canada Inc. ont été examinées. L'ARLA juge que les nouvelles valeurs des doses atteintes sont acceptables. Par conséquent, les DSENO pour les toxicités parentale, de reproduction et chez les descendants ont été modifiées à 19,7 mg/kg p.c./j au lieu de la dose estimée de 10 mg/kg p.c./j utilisée auparavant. La documentation liée à la réévaluation a été modifiée pour refléter ce changement.

4. Commentaire au sujet des critères d'effet toxicologique dans une étude de 90 jours chez le hamster, annexe IIIA du PRVD

Il y avait un désaccord en ce qui a trait à la DSENO et à la DMENO établies par l'ARLA dans l'étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours menée chez le hamster. Une DSENO de 350 mg/kg p.c./j a été proposée, en soulignant que les effets notés à cette dose étaient variables ou adaptatifs.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA avait examiné précédemment une étude de toxicité par le régime alimentaire de 90 jours menée chez le hamster de Syrie (numéros de l'ARLA 1230089 et 1230090). Dans cette étude, les hamsters ont été exposés au tralkoxydime à des doses estimées de 0, 18, 55, 140, 350, 700 ou 1 400 mg/kg p.c./j. L'ARLA juge que les effets notés aux doses jusqu'à 140 mg/kg p.c./j inclusivement ne sont pas nocifs. Chez les hamsters mâles et femelles exposés au tralkoxydime à la dose de 350 mg/kg p.c./j, on a noté une augmentation du poids du foie et une diminution du nombre de lymphocytes. On a observé une diminution du volume du réticulum endoplasmique lisse dans les hépatocytes centrilobulaires et une diminution de la formation de vacuoles dans les hépatocytes à cette même dose chez le hamster mâle. Dans leur ensemble, les effets sur le foie des hamsters mâles à la dose de 350 mg/kg p.c./j concordent avec ceux observés aux doses plus élevées et peuvent indiquer l'atteinte d'un seuil de toxicité à cette dose. Comme le foie était l'organe cible principale pour le tralkoxydime, l'ARLA juge que ces effets observés chez les mâles sont liés au traitement et qu'ils sont nocifs. Par conséquent, la DMENO de 350 mg/kg p.c./j sera retenue pour les mâles aux fins de l'évaluation des risques. Comme on n'a pas fait l'histopathologie complète à la dose de 140 mg/kg p.c./j, cette étude n'a pas permis de déterminer la DSENO. Contrairement au mâle, les effets observés chez la femelle à la dose de 350 mg/kg p.c./j étaient considérés comme adaptatifs et non nocifs et on a donc établi la DSENO à 350 mg/kg p.c./j pour les hamsters femelles dans cette étude.

5. Commentaire au sujet de l'étude de deux ans chez le rat, sections du PRVD : Considérations relatives à la santé; 3.1; 3.2.2; annexe IIIA

Un répondant recommandait d'utiliser une démarche fondée sur la marge d'exposition plutôt que de faire une évaluation linéaire des risques (Q*) pour l'étude de toxicité chronique et de cancérogénicité de deux ans menée chez le rat dans le cadre de l'évaluation des risques de cancer lié au tralkoxydime.

Réponse de l'ARLA

L'ARLA a mené une évaluation du risque de cancer dans le PRVD2009-08. On y indique qu'en l'absence de données sur le mode d'action pour appuyer un seuil, on utiliserait une extrapolation linéaire aux faibles doses (Q*) pour réévaluer le tralkoxydime.

L'ARLA a déterminé que l'étude de deux ans sur la toxicité et la cancérogénicité chronique chez le rat Wistar était acceptable pour l'évaluation des risques (numéros de l'ARLA 1223670, 1223682, 1223683 et 1231627). Les résultats de l'étude ont montré qu'en plus du foie, les testicules et les épididymes étaient ciblés chez le mâle et l'utérus était ciblé chez la femelle. On a noté une augmentation de l'incidence d'hyperplasie, de tumeurs bénignes de cellules de Leydig, de granulomes des testicules et une diminution des spermatozoïdes dans les canaux médullaires, accompagnée de la présence d'un plus grand nombre de cellules nucléées précurseurs aux spermatozoïdes dans les épididymes. Chez la femelle, le nombre d'adénocarcinomes de l'utérus était supérieur aux valeurs témoins actuelles et historiques. L'effet du tralkoxydime sur le métabolisme des lipides, comme le cholestérol, un précurseur d'androgènes, de l'estrogène et du progestogène, peut jouer un rôle important dans l'incidence accrue de modifications dans les testicules et l'utérus. Il n'existe aucune information qui permettrait de déterminer le rôle du tralkoxydime dans le métabolisme des lipides. De plus, les mesures d'hormones n'étaient pas disponibles pour le tralkoxydime afin d'aider à expliquer l'interaction du tralkoxydime et du système endocrinien.

Les commentaires écrits reçus (numéro de l'ARLA 1790651) indiquaient que les tumeurs des cellules de Leydig étaient des tumeurs bénignes avec occurrence spontanée chez le rat mâle. Les répondants ont affirmé que bien que l'on observait ces tumeurs aussi chez l'humain, elles sont beaucoup plus fréquentes chez le rat que chez l'humain. Les répondants indiquaient que cette augmentation de l'incidence de tumeurs n'était observée qu'à la dose élevée de 2 500 ppm, et était considérée comme étant excessive. Ils soutiennent davantage leur position parce que le tralkoxydime n'est pas mutagène et que les composés connexes cléthodime et séthoxydime ne sont ni mutagènes, ni oncogènes.

Chez l'humain, environ 1 % des tumeurs testiculaires sont des adénomes de cellules de Leydig (0,01 % de tous les cancers chez l'homme). Bien que les tumeurs humaines de cellules de Leydig soient exclusivement bénignes chez les enfants, leur taux de malignité peut s'élever à 10 ou 15 % chez les adultes (Kaplan et collab., 1986; Grem et collab., 1986). Le diagnostic des tumeurs de cellules de Leydig chez les animaux de laboratoire se fait par évaluation histologique, tandis que chez l'humain, le diagnostic se fait communément par palpation, à la suite de la détection d'une gynécomastie ou d'un profil endocrinien anormal. Pour ces raisons, les petits adénomes bénins de cellules de Leydig qui ne sont pas détectables par palpation peuvent échapper à la détection chez l'humain (Clegg et collab., 1997). Bien que l'incidence signalée chez l'humain

soit considérablement inférieure à celle signalée chez les rongeurs, l'occurrence réelle de tumeurs de cellules de Leydig chez l'humain est peut-être plus élevée que l'on croit, et, par conséquent, ne peut être ignorée.

De plus, l'ARLA n'accepte pas l'énoncé que la dose élevée posait une toxicité excessive pour les animaux. Chez les rats mâles, le nombre de mortalités était considérablement inférieur à celui du groupe témoin et les effets sur le poids corporel se limitaient à une diminution du gain de poids corporel qui n'était pas substantiellement différent de celui du groupe témoin. On considère donc que les tumeurs de cellules de Leydig à la dose élevée étaient liées au traitement.

L'ARLA accepte le fait que le tralkoxydime n'est pas mutagène et que les composés apparentés cléthodime et séthoxydime ne sont pas mutagènes et ne montrent aucune preuve de cancérogénicité.

Puisque les commentaires ne comprenaient pas de données relatives aux mécanismes appuyant l'établissement d'un seuil, l'ARLA continuera à utiliser l'extrapolation linéaire aux faibles doses pour évaluer les risques de cancer du tralkoxydime.

6. Commentaire au sujet de l'étude de deux ans chez le hamster, sections du PRVD : Considérations relatives à la santé; 3.1; 3.2.2; annexe IIIA

On recommande d'employer une marge d'exposition au lieu d'une évaluation linéaire des risques (Q*) pour l'étude de cancérogénicité de 80 semaines chez le hamster afin d'évaluer les risques de cancer à l'égard du tralkoxydime, parce que l'on ne considère pas que les tumeurs de l'utérus sont liées au traitement.

Réponse de l'ARLA

Dans le projet de décision de réévaluation sur le tralkoxydime, l'ARLA a mené une évaluation des risques de cancer. On indiquait qu'en l'absence de données sur le mode d'action nécessaires pour appuyer un seuil, on utiliserait l'extrapolation linéaire aux faibles doses (Q*) pour réévaluer le tralkoxydime.

L'ARLA a conclu que l'étude de cancérogénicité de 80 semaines chez le hamster de Syrie était acceptable aux fins de l'évaluation des risques (numéros de l'ARLA 1227525, 1227526, 1227527 et 1227528). Dans cette étude, les organes ciblées par le tralkoxydime chez le mâle comprenait le foie, les reins et les testicules, tel que démontré par des changements dans le poids des organes et l'histopathologie (foie seulement). On a noté une augmentation du poids du foie, de l'utérus et des ovaires, ainsi que des changements en matière d'histopathologie, chez les femelles exposées au tralkoxydime. Il n'y a pas eu d'augmentation du nombre de tumeurs chez les mâles attribuable au traitement. Il y a eu une augmentation du nombre de cas d'adénomes hépatocellulaires (dose élevée) et d'adénomes utérins bénins (dose élevée) chez la femelle en comparaison avec les témoins. On a remarqué aussi une augmentation du nombre de tumeurs du stroma des cordons sexuels des ovaires chez les femelles à dose modérée et à dose élevée en comparaison avec les animaux témoins. En raison de la présence d'une variété de tumeurs chez les hamsters femelles, on considère que le tralkoxydime est tumorigène chez la femelle du hamster.

L'ARLA a réexaminé l'incidence de tumeurs utérines et a trouvé que lorsque les adénomes et les adénocarcinomes étaient combinés de manière appropriée, il n'y avait pas de réponse liée au traitement. L'ARLA accepte donc l'argument qu'on ne considère pas que l'occurrence de tumeurs utérines soit liée au traitement. Cependant, on n'a présenté aucune information pour rejeter l'occurrence de tumeurs du foie et des ovaires chez le hamster. Cette occurrence demeure donc préoccupante.

D'après les points mentionnés précédemment, l'ARLA continuera à employer l'extrapolation linéaire aux faibles doses pour évaluer les risques de cancers posés par le tralkoxydime chez le hamster.

7. Commentaire au sujet du survol de la chimie des résidus dans les aliments, section 1.1.2, annexe VI

On a signalé une erreur dans l'annexe VI du PRVD (Survol de la chimie des résidus dans les aliments), section 1.1.2 se rapportant au métabolisme animal.

Le PRVD mentionnait ce qui suit :

> « Étant donné les résultats des études métaboliques, on s'attend à ce que les concentrations de résidus de tralkoxydime et de ses métabolites soient très faibles chez les animaux d'élevage. En outre, il faudra définir le résidu et la LMR pour les denrées animales. »

La définition du résidu et la LMR pour le tralkoxydime pour les denrées animales ne sont pas requises et le libellé de cet énoncé devrait être modifié de la façon suivante :

> « Étant donné les résultats des études métaboliques, on s'attend à ce que les concentrations de résidus de tralkoxydime et de ses métabolites soient très faibles chez les animaux d'élevage. Dès lors, la définition du résidu et la LMR pour les denrées animales **ne sont pas** requises. »

Références

Données soumises pendant la consultation

Numéro de l'ARLA	Référence
1790659	Davies, D. 2000a. Tralkoxydim 400 g/l SC Formulation: In Vitro Absorption of Tralkoxydim Through Rat Epidermis. Zeneca Agrochemicals. CTL/JV1604/REG/REPT. Mar.21, 2000. Unpublished. PMRA#1790658
1790657	Davies, D. 2000b. Tralkoxydim 400 g/l SC Formulation: In Vitro Absorption of Tralkoxydim Through Human Epidermis. Zeneca Agrochemicals. CTL/JV1603/REG/REPTt. Mar.21, 2000. Unpublished.
1581315	Johnson, I. 2005. Tralkoxydim (Grasp 40SC): In Vitro Absorption of Tralkoxydim Through Human Epidermis. Syngenta Central Toxicology Laboratory. JV1883/Regulatory/Report. Dec.21, 2005. Unpublished.
1131522	rout, M.S. 1990. Tralkoxydim: *In vivo* Percutaneous Absorption Study in the Rat. ICI Central Toxicology Laboratory. Alderley Park MacClesfield, Cheshire, UK. Ctl ref: Y02140/057/001. CTL Study No: URO291. Unpublished.

Autres renseignements considérés – Publiés

Bronaugh R L, and Franz TJ (1986). Vehicle effects on percutaneous absorption. In vivo and in vitro comparisons with human skin. Br. J. Dermatol. 115: 1–11.

Clegg ED, JC Cook, RE Chapin, PMD Foster and GP Daston. 1997. Leydig cell hyperplasia and adenoma formation: mechanisms and relevance to humans. *Reproductive Toxicology*, 11: 107-121.

Kaplan GW, WJ Cromie, PP Kelalis, I Silber and ES Tank. 1986. Gonadal stromal tumours: A report of the prepubertal testicular tumour registry.

Grem JL, HI Ronins, KS Wilson, K Gilchrist and DL Trump. 1986. Metastatic Leydig cell tumour of the testis. Report of three cases and review of the literature. *Cancer Research*, 58: 2116-2119.

Autres renseignements considérés – Inédits

NAFTA. 2008. Draft NAFTA Dermal Absorption Group Position Paper On Use of In Vitro Dermal Absorption Data in Risk Assessment. Unpublished.